

REC'D 06 AUG 2003

WIPO PCT

PCT/KR 03/01398

RO/KR 15.07.2003

10/521022

Rec'd PCT/PTO 12 JAN 2005



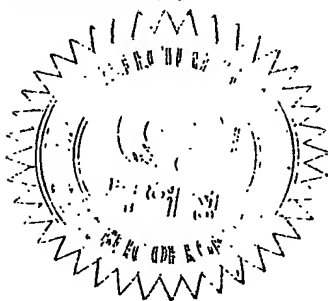
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office. PCT/KR03/1398

출원 번호 : 10-2002-0041378  
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 07월 15일  
Date of Application JUL 15, 2002

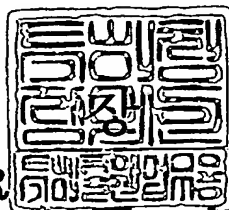
출원인 : 주식회사 삼천리제약  
Applicant(s) Samchully Pharm. Co., Ltd.



2003 년 07 월 15 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.07.15
【발명의 명칭】	2- 데옥시-L-리보오스의 제조방법
【발명의 영문명칭】	Method for Producing 2-Deoxy-L-ribose
【출원인】	
【명칭】	( 주)삼천리제약
【출원인코드】	1-1998-001904-0
【대리인】	
【성명】	김원준
【대리인코드】	9-1998-000674-0
【포괄위임등록번호】	1999-058950-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	강재성
【성명의 영문표기】	KANG, Jae Sung
【주민등록번호】	590226-1543213
【우편번호】	449-846
【주소】	경기도 용인시 수지읍 풍덕천리 동문아파트 102-1402
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	윤미홍
【성명의 영문표기】	YUN, Mi Hong
【주민등록번호】	670413-2025716
【우편번호】	305-727
【주소】	대전광역시 유성구 전민동 삼성푸른아파트 111-201
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이상대
【성명의 영문표기】	LEE, Sang Dae
【주민등록번호】	730607-1806410

【우편번호】	305-804
【주소】	대전광역시 유성구 신성동 140-9
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	전병찬
【성명의 영문표기】	JEON, Byoung Chan
【주민등록번호】	730318-1380810
【우편번호】	305-503
【주소】	대전광역시 유성구 송강동 청송아파트 308-812
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	신정아
【성명의 영문표기】	SHIN, Jeong Ah
【주민등록번호】	760607-2048118
【우편번호】	305-810
【주소】	대전광역시 유성구 전민동 297-3 304호
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 김원준 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	13 면 29,000 원
【가산출원료】	0 면 0 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	4 항 237,000 원
【합계】	266,000 원
【감면사유】	중소기업
【감면후 수수료】	133,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 중소기업기본법시행령 제2조에 의한 중소기업에 해당함을 증명하는 서류_1통

## 【요약서】

## 【요약】

본 발명은 2-데옥시-D-리보오스를 원료로 사용하여 반응, 분리 및 정제가이 용이하여 대단위 합성이 가능하고 경제적인 2-데옥시-L-리보오스의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명은 적절한 Protection 후 2-데옥시-D-리보오스의 3, 4위치의 -OH기를 활성화하여 역위시키고 보호기를 제거하는 총 4단계의 반응을 거쳐 2-데옥시-L-리보오스를 제조한다.

본 발명에 의하면, 천연계에 다량 존재할 뿐 아니라, D-glucose로부터도 합성이 용이한 2-데옥시-D-리보오스로부터 짧은 공정과 높은 수율로 2-데옥시-L-리보오스를 제조하므로 장치비용, 원료비용 및 운전비용 측면에서 종래 제조방법에 비해 우수하고 경제적으로 비천연물인 2-데옥시-L-리보오스를 생산하는 것이 가능하게된다.

## 【색인어】

2-데옥시-D-리보오스, 2-데옥시-L-리보오스

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

2-데옥시-L-리보오스의 제조방법(Method for Producing 2-Deoxy-L-ribose)

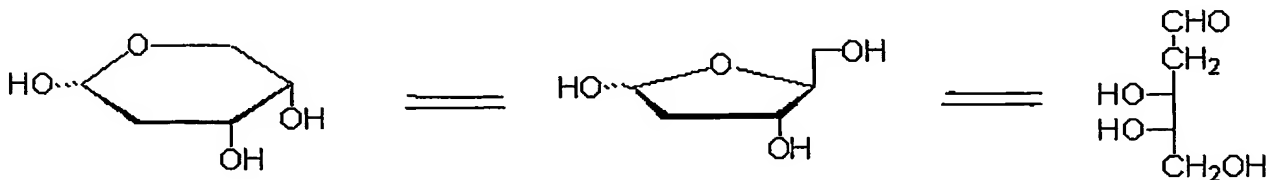
## 【발명의 상세한 설명】

## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 하기 화학식(1) 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 2-데옥시-D-리보오스를 원료로 사용하여 반응, 분리 및 정제공정이 용이하여 대량 합성이 가능하고 경제적인 화학식(1) 화합물 즉, 2-데옥시-L-리보오스의 제조방법에 관한 것이다.

&lt;2&gt;



&lt;3&gt;

화학식 (1)

<4> 최근들어 천연물 또는 변형된 뉴클레오사이드(nucleoside)의 L-이성질체가 항바이러스제로 주목을 받고 있다. L-티미딘(L-thymidine), L-3'-티아시티딘(3TC), L-2',3'-디데옥시시티딘(L-ddC) 등은 D-뉴클레오사이드에 비해 독성이 현저히 적으면서 우수한 항

바이러스 효과를 나타낸다. 또한 L-뉴클레오사이드는 안티센스 올리고뉴클레오티드 요법 (antisense oligonucleotide therapy)에서도 좋은 효과를 나타내고 있다.

<5> 이 때문에 천연계에 존재하지 않는 L-뉴클레오사이드를 효과적으로 합성하기 위해 많은 시도들이 행해지고 있으며, 특히 L-뉴클레오사이드의 주요 중간체인 L-sugar, 특히 2-deoxy-L-ribose와 L-ribose의 유도체를 경제적으로 대량 생산할 수 있는 방법에 초점이 맞추어지고 있다.

<6> 종래의 2-데옥시-L-리보오스의 합성 방법으로는 출발물질에 따라 D-리보오스나 L-아라비노스 또는 L-아스코르빈산(L-ascorbic acid)으로부터 합성하는 방법 등이 알려져 있다.(WO 9839347, CS 274394B1, Nucleosides Nucleotides 1999, 18 (11 & 12), 2357-2365, Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11, 1869-1876, Org. Lett 1999, 1 (10), 1517-1519)

<7> 그러나 이들 방법들은 사용하는 시약들의 독성이 강하거나, 고가이고, 분리, 정제가 어려울 뿐 아니라, 전체 수율이 낮아 공업적으로 대량생산을 하기에는 적합하지 않다.

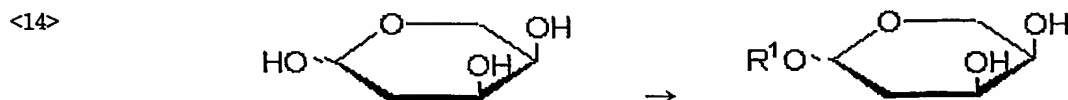
#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<8> 따라서, 본 발명의 목적은 경제적이고, 반응 및 정제가 용이하며, 짧은 공정으로 대량제조가 가능한 2-데옥시-L-리보오스를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

## 【발명의 구성 및 작용】

- <9>       상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여 본 발명은, 적절한 Protection 후 2-데옥시-D-리보오스의 3, 4위치의 -OH기를 활성화하여 역위시키고 보호기를 제거하는 총 4단계의 반응을 거쳐 화학식(1) 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.
- <10>       즉, 본 발명은, (A) 산 존재 하에서 2-데옥시-D-리보오스를 알콜류와 반응시켜 2-데옥시-D-리보오스의 알데히드기를 아세탈 형태로 보호하여 2-데옥시-1-O-알킬-D-리보오스를 제조하는 보호(protection)단계; (B) 염기 존재 하에서 유기 설폰일 할라이드와 상기 2-데옥시-1-O-알킬-D-리보오스를 반응시켜 2-데옥시-1-O-알킬-D-리보오스의 3,4번 -OH기가 활성화된 2-데옥시-1-O-알킬-3,4-디-(알칸설폰일)-D-리보오스 또는 2-데옥시-1-O-알킬-3,4-디-(아릴설폰일)-D-리보오스를 제조하는 3,4-위치 활성화단계; (C) 유기 산의 금속염과 상기 2-데옥시-1-O-알킬-3,4-디-(알칸설폰일)-D-리보오스 또는 2-데옥시-1-O-알킬-3,4-디-(아릴설폰일)-D-리보오스를 반응시켜 3-OH와 4-OH의 공간 구조가 역위(inversion)된 2-데옥시-1-O-알킬-3-아실-L-라이보스 및 2-데옥시-1-O-알킬-4-벤조일-L-리보오스의 혼합물을 제조하는 D-, L- 전환단계; 및 (D) 상기 2-데옥시-1-O-부틸-3-아실-L-라이보스 및 2-데옥시-1-O-알킬-4-벤조일-L-리보오스의 혼합물을 산, 염기와 단계적으로 반응시켜 2-데옥시-L-리보오스를 얻는 탈보호(deprotection)단계;를 포함하는 2-데옥시-L-리보오스 제조방법에 관한 것이다.
- <11>       이하 본 발명을 각 단계별로 상세히 설명한다.
- <12>       (1) 보호(protection)단계

- <13> 산 존재하에서 화학식(2) 화합물 2-데옥시-D-리보오스를 알콜류와 반응시켜 화학식(2) 화합물을 아세탈형태로 보호기를 도입하는 단계이다.



- <15> 화학식 (2) 화학식(3)

- <16> 여기서 R1은 C1~C5인 저급 알킬기 또는 벤질기 또는 치환된 벤질기를 나타낸다. 산은 염산, 황산과 같은 무기산과 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 초산과 같은 유기산을 모두 포함하며, 산의 세기는 1%~10%인 것이 바람직하다. 사용되는 알콜은 메타놀, 에타놀, 프로파놀, 부타놀과 같은 저급 알킬알콜과 벤질알콜 또는 치환된 벤질알콜 등이다.

- <17> (2) 3,4-위치 활성화단계 : 2-데옥시-1-O-알킬-3,4-디-(알칸설포닐)-D-리보오스 또는 2-데옥시-1-O-알킬-3,4-디-(아릴설포닐)-D-리보오스의 제조

- <18> 염기 존재 하에서 유기 설포닐 할라이드와 화학식(3) 화합물을 반응시켜 상기 화학식(3) 화합물의 3,4번의 -OH기가 설포닐화합물로 변환된 화학식(4) 화합물 즉, 2-데옥시-1-O-알킬-3,4-디-(알칸설포닐)-D-리보오스 또는 2-데옥시-1-O-알킬-3,4-디-(아릴설포닐)-D-리보오스를 얻는 단계이다. 이는 추후 반응을 위하여 3,4-위치를 활성화하는 것을 목적으로 한다.

- <19> 본 단계에서 유기 설포닐 할라이드로는 메탄설포닐 클로라이드, 트리플루오로메탄설포닐 클로라이드와 같은 저급 알칸설포닐 할라이드와 벤젠설포닐 클로라이드, p-톨루



엔설폰일 클로라이드와 같은 아릴설폰일 할라이드가 사용되며, 반응조건 등은 통상적으로 사용되는 유기화학의 방법에 따른다.

&lt;20&gt;



&lt;21&gt;

화학식(3)

화학식(4)

&lt;22&gt;

여기서 R<sup>1</sup>은 C1~8인 저급알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 벤질을 나타내며, R<sup>2</sup>는 C1~8인 저급알킬설폰일 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴설폰일을 나타낸다.

&lt;23&gt;

(3) D-형 당을 L-형 당으로 전환하는 단계 : 2-데옥시-1-O-알킬-3-아실-L-라이보스 및 2-데옥시-1-O-알킬-4-아실-L-리보오스의 혼합물의 제조

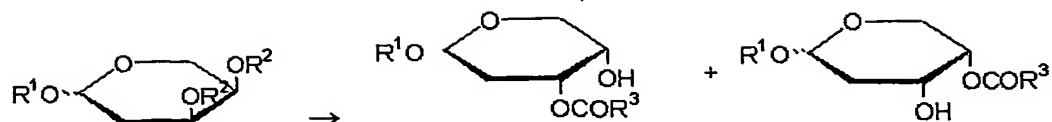
&lt;24&gt;

화학식(4) 화합물을 유기산의 금속염과 반응하면, 3-OH와 4-OH의 공간 구조가 뒤집어진 (inversion) 화학식 (5)의 혼합물 즉, 2-데옥시-1-O-알킬-3-아실-L-라이보스 및 2-데옥시-1-O-알킬-4-아실-L-리보오스의 혼합물이 형성된다.

&lt;25&gt;

유기산의 금속염으로는 초산 나트륨, 초산 칼륨과 같은 저급 알킬 유기산의 금속염과 벤조익산 나트륨, 벤조익산 칼륨과 같은 아릴 유기산의 금속염이 사용된다. 반응 시 이용되는 용매로는 물 또는 DMF, DMAC, 알콜류와 같은 유기용매 모두가 사용될 수 있으나, 반응 물질의 용해도의 측면에서 DMF와 같은 유기용매나, 유기용매와 물의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다.

&lt;26&gt;



&lt;27&gt;

화학식(4)

화학식(5)

&lt;28&gt;

여기서 R1은 C1~8인 저급알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 벤질이고, R2는 C1~8인 저급알킬설포닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴설포닐이며, R3은 C1~8인 저급알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 벤질이다.

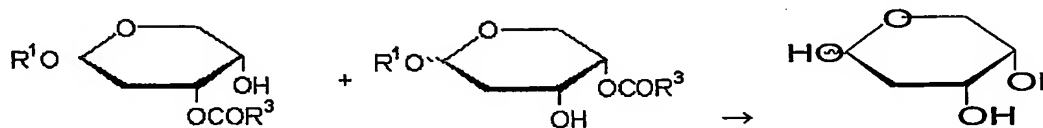
&lt;29&gt;

(4) 탈보호(deprotection)단계

&lt;30&gt;

화학식 (5) 화합물을 산, 염기와 단계적으로 반응시켜 최종 목적 화합물인 화학식 (1) 2-데옥시-L-리보오스를 얻는다. 이때, 사용되는 산과 염기는 통상의 deprotection 과정에서 사용되는 산이나 염기라면 모두 적용 가능하다. 본 발명에서는 편의에 따라 산을 처리한 후 염기처리 하거나, 염기처리 후 산처리 하는 방법을 선택할 수 있다.

&lt;31&gt;



&lt;32&gt;

화학식(5)

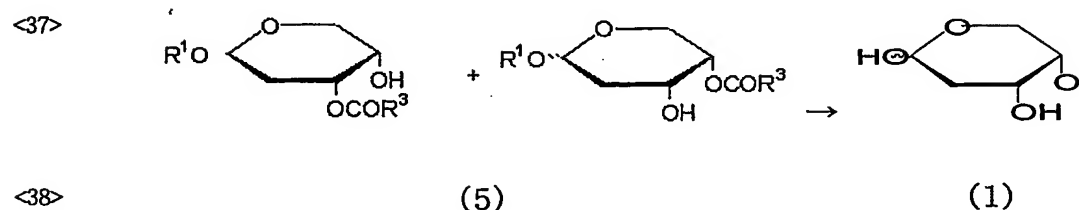
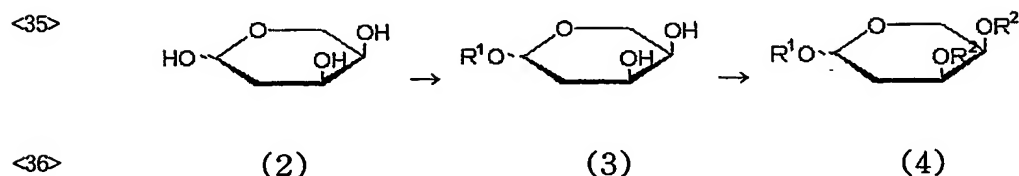
화학식(1)

&lt;33&gt;

화학식 (1) 화합물을 정제 없이 바로 다음 단계 반응의 원료 물질로 사용할 수 있으며, 순수한 화합물을 얻기 위해서는 거울상인 2-데옥시-D-리보오스의 정제법으로 이미

알려진 아닐라이드 유도체를 통해 용이하게 고체 상태로 수득할 수 있다.. 이에 의해 화학식 (1)의 순수한 화합물을 얻을 수 있게 된다.

<34> 상기의 각 과정을 연속적으로 나타내면 다음과 같다.



<39> [R1 = C1~8인 저급알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 벤질]

<40> R2 = C1~8인 저급알킬설포닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴설포닐

<41> R3 = C1~8의 저급 알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 벤질]

<42> 이상과 같은 본 발명의 제조방법은 전체 제조공정에 사용되는 시약이 저렴하고 구입이 용이하며, 중금속처럼 독성물질을 사용하지 않을 뿐 아니라 극저온, 고온 반응이 없으므로 쉽게 도달할 수 있는 온도와 압력 범위에서 높은 수율로 목적하는 화학식(1) 화합물을 얻을 수 있다. 또한, 전체 반응에서 부산물 생성이 거의 없으며, 소량 생성되는 부산물도 재결정을 통해 쉽게 정제되므로, 분리, 정제가 용이하여 특수한 장비나 시설이 없이도 대량 생산이 가능하다.

<43> 반응의 출발물질로 사용되는 2-데옥시-D-리보오스는 천연물에 다량으로 존재하며, 화학적 합성에 의해서도 쉽게 제조할 수 있고 전체 공정의 수가 짧기 때문에 효율적으로 대량 생산을 할 수 있다.

<44> 이하 실시예를 참고로 하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 하기 실시예는 본 발명의 제조방법을 명확히 설명하기 위한 예일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 또한 합리적인 범위 내에서 하기 실시예의 각종 조건을 변경하여 적용하는 것은 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식인에게는 용이할 것이며, 이러한 변형 역시 본 발명의 기술적 사상 범위에 포함될 것이다.

<45> 실시예

<46> (1) 보호단계 : 2-데옥시-1-O-부틸-D-리보오스의 합성

<47> 염산이 3% 함유된 부틸 알콜 56.4 mL를 -2℃이하로 냉각 후 2-데옥시-D-리보오스 10g을 가하고 -2℃이하에서 교반하면서 반응시켰다. 16시간 경과 후 반응액을 10℃ 이하로 유지하면서 트리에틸아민으로 중화한 다음 20~25℃에서 교반하여 여과하고 20mL의 아세톤으로 세척하였다. 여액과 세척액을 합하여 농축한 후 정제 과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

<48> (2) 3,4-위치의 활성화 단계 : 2-데옥시-1-O-부틸-3,4-디-(p-톨루엔설폰닐)-D-리보

오스의 합성

<49> 전기 (1)에서 얻어진 고체에 피리딘 36 mL, p-톨루엔설폰닐클로라이드 42.6 g를, 30℃가 넘지 않도록 차폐로 가하고 27~30℃에서 교반하였다. 20시간 경과한 후 75 ±2℃로 승온하여 2시간 교반하였다. 반응이 완결되면 15~20℃로 냉각한 후 정제수 30mL를 넣고 에틸 아세테이트 30 mL로 2회 추출하였다. 유층을 합하여 농축한 후 에타놀과 이소프로파놀을 넣고 냉각하여 결정화하여 여과하였다.

<50> 얻어진 고체를 건조하여 약 23 g의 2-데옥시-1-O-부틸-3,4-디-(p-톨루엔설폰닐)-D-리보오스를 얻었다.

<51> (3) D-, L- 전환 단계 : 2-데옥시-1-O-부틸-3-벤조일-L-리보오스, 2-데옥시-1-O-부틸-4-벤조일-L-리보오스의 합성

<52> 전기 (2)에서 얻어진 화합물 20 g에 n-부타놀 7 mL, 물 4.4 mL, N,N-디메틸포름아미드 27.6 mL, 포타슘 벤조에이트 21.2g을 가하고 115℃로 승온하여 8시간 반응시켰다. 반응액을 농축한 다음 물과 에틸 아세테이트를 넣고 층분리하였다. 유층을 농축한 후 N,N-디메틸포름아미드를 효과적으로 농축하기 위하여 물을 넣고 공비한 다음, 다음 반응에 사용하였다.

<53> (4) 탈보호단계 : 2-데옥시-L-리보오스의 합성

<54> 전기 (3)에서 얻어진 농축잔사에 물 10 mL, 40% 수산화나트륨 용액 10 mL를 넣고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응액에 6N 염산 50 mL를 넣고 25~30℃에서 4시간 교반하여 2-데옥시-L-리보오스를 합성하였다. 거울상인 2-데옥시-D-리보오스에 대해 이미 알려진 아닐린 유도체를 거쳐 순수한 2-데옥시-L-리보오스 3.4g을 고체로 얻었다.

#### 【발명의 효과】

<55> 본 발명은 2-데옥시-D-리보오스를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 반응 및 정제가 용이하며, 저렴하고 독성이 적은 시약을 사용하고, 쉽게 도달할 수 있는 온도와 압력범위에서 반응하여 대량 생산이 가능하게 한다.

<56> 또한 천연계에 다량 존재할 뿐 아니라, D-glucose로부터도 합성이 용이한 2-데옥시-D-리보오스로부터 짧은 공정과 높은 수율로 2-데옥시-L-리보오스를 제조하므로 장치비용, 원료비용 및 운전비용 측면에서 종래 제조방법에 비해 우수하고 경제적으로 비천연물인 2-데옥시-L-리보오스를 생산하는 방법을 제공한다.

**【특허청구범위】****【청구항 1】**

2-데옥시-L-리보오스의 제조방법에 있어서,

(A) 산 존재 하에서 2-데옥시-D-리보오스를 알콜류와 반응시켜 2-데옥시-D-리보오스의 1번 -OH기에 보호기가 도입된 2-데옥시-1-O-알킬-D-리보오스를 제조하는 보호(Protection)단계;

(B) 염기 존재 하에서 유기 설포닐 할라이드와 상기 2-데옥시-1-O-알킬-D-리보오스를 반응시켜 2-데옥시-1-O-알킬-3,4-디-(알칸설포닐)-D-리보오스 또는 2-데옥시-1-O-알킬-3,4-디-(아릴설포닐)-D-리보오스를 제조하는 3,4-위치 활성화단계;

(C) 유기산의 금속염과 상기 2-데옥시-1-O-알킬-3,4-디-(알칸설포닐)-D-리보오스 또는 2-데옥시-1-O-알킬-3,4-디-(아릴설포닐)-D-리보오스를 반응시켜 4-OH의 공간 구조가 역위(inversion)된 2-데옥시-1-O-알킬-3-아실-L-라이보스 및 2-데옥시-1-O-알킬-4-아실-L-리보오스의 혼합물을 제조하는 D-, L- 전환단계; 및

(D) 상기 2-데옥시-1-O-알킬-3-아실-L-라이보스 및 2-데옥시-1-O-알킬-4-아실-L-리보오스의 혼합물을 산, 염기와 단계적으로 반응시켜 2-데옥시-L-리보오스를 얻는 탈보호(deprotection)단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 2-데옥시-L-리보오스의 제조방법.

**【청구항 2】**

제 1 항에 있어서,

상기 보호단계에서 알콜류는 C1-8인 저급 알콜, 벤질알콜 또는 치환된 벤질알콜인 것을 특징으로 하는 2-데옥시-L-리보오스의 제조방법.

### 【청구항 3】

제 1 항에 있어서,

상기 3,4-위치 활성화단계에서 유기 설폰일 할라이드는 메탄설폰일 클로라이드, 트리플루오로메탄설폰일 클로라이드와 같은 저급 알칸설폰일 할라이드 또는 벤젠설폰일 클로라이드, p-톨루엔설폰일 클로라이드와 같은 아릴설폰일 할라이드인 것을 특징으로 하는 2-데옥시-L-리보오스의 제조방법.

### 【청구항 4】

제 1 항에 있어서,

상기 D-, L- 전환단계에서 유기산의 금속염은 C1-8인 저급 알킬 유기산의 금속염 또는 아릴 유기산의 금속염인 것을 특징으로 하는 2-데옥시-L-리보오스의 제조방법.